

COPD의 임상적 표현형 및 Endotype (Clinical Phenotype and Endotype of COPD)

김유일

전남대병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous disorder that has many clinical phenotypes and endotypes. Clinical phenotypes include the groups of patients with similar clinical characteristics, prognosis, or therapeutic needs such as frequent exacerbators or asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Endotypes represent subtypes of patients defined by a distinct biological or pathophysiological mechanism such as the patients with persistent systemic inflammation or raised eosinophils. Recently, several new potential COPD clinical phenotypes and endotypes with biomarkers have been suggested. All these developments should pave the way towards personalized tailored treatment of COPD and a reclassification of complex COPD diseases. Pharmacotherapy can be tailored according to each phenotypes with available bronchodilators and anti-inflammatory drugs targeting specific biomarkers. However, study for many COPD phenotypes with personalized medicine is very limited and it should be more evaluated.

Key Words: COPD, Clinical phenotype, Endotype

Corresponding author: Yu-Il Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, 42, Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea

Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: kyionly@chonnam.ac.kr

1. 서론

COPD의 여러 표현형이 지금까지 알려져 왔고, 이러한 표현형은 크게 임상적 표현형과 endotype으로 나뉘볼 수 있다. 임상 증상이나 outcome (예: 급성악화군, 기관지염이나 폐기종군, asthma-COPD overlap syndrome: ACOS 등)에 따른 임상적 표현형과^{1,2}, 병태생리학적 기전에 따른 호산구나 Th2세포 증가형, 세균 집락군, α -1 antitrypsin (α 1AT) deficiency 등으로 분류되는 endotype이 있다^{2,6}. 이외에도 COPD 표현형을 영상의학적으로 chest CT 소견 (폐기종의 정량화, 소기도 질환의 정량화, 기도 크기 및 기도벽 변화)에 따라서 분류하고, 영상학적 표현형과 호흡생리학 지표들과의 연관성이 높음이 보고되고 있다^{7,8}. 이러한 다양한 표현형에 대한 연구는 표현형에 따라 다른 예후를 보이거나, 표현형에 따른 맞춤 치료법 개발로 COPD 치료 및 예후 개선을 위함이 주 목적중의 하나이다. 이에 본 논문에서는 COPD 표현형 중에서도 실제 임상에서 치료법과 연관된 대표적인 임상적 표현형을 중심으로 기술하였고, 최근 소개된 endotype² 등에 대해서는 간단히 문헌고찰과 함께 기술하였다.

2. 임상적 표현형 및 Endotype (Clinical Phenotype and Endotype of COPD)

잦은 급성악화군^{9,10} 1년에 2회 이상 악화를 보이는 경우나 입원할 정도로 심한 악화가 연 1회라도 있었던 경우를 주로 일컫는다. 이러한 환자군들의 대표적인 특징으로, 급성 악화가 자주 일어나는 것을 예측할 수 있는 가장 좋은 지표는 이전 급성악화 병력으로 알려져 있다. 기류제한이 심해짐에 따라 급성악화 빈도가 증가하고 입원, 사망도 증가한다^{10,11}. 이러한 환자에서 지속형기관지 확장제 등 약물치료로 급성악화빈도를 낮출 수 있으며^{11,12}, 해당 약제로 longlong-acting β -agonists (LABA)/흡입용스테로이드 복합제, roflumilast와 azithromycin 등이 있다. 특히 long-acting muscarinic antagonists (LAMA; e.g. tiotropium, glycopyrronium)은 exacerbation frequency를 20% 이상 감소시킬 수 있다는 보고가 있다(GLOW2 trial)¹³. LABAs 약제에 대한 메타분석에서도 급성악화를 20% 정도 낮출 수 있었지만, formoterol의 경우에는 ICS와 함께 사용하였을때만이 급성악화 예방효과가 있었다. Salmeterol의 경우에는 단독 사용으로도 악화빈도를 줄일 수 있었다. LAMA/LABA 복합제 사용으로도 급성 악화빈도를 낮출 수 있으며, 대표적으로 SPARK study (indacaterol and glycopyrronium)에서는 the combination only reduced exacerbations by a further 12% over monotherapy¹⁴. Macrolides의 anti-inflammatory effects로 이용한 치료연구 보고에서는, azithromycin 사용으로 첫 악화 발생시기를 174일에서 266일로 늦추는 효과가 있음이 보고되었다¹⁵. 그러나 약제 내성균 발생 위험성이 있다는 문제점이 제기되고있다¹⁶.

만성기관지염은 최소 2년 동안 3개월 이상 지속되는 가래 증상을 보이는 경우로¹⁷, 외국 문헌 보고에서는 COPD 환자의 45%에서 만성기관지염 형태로 나타남을 보고하였다¹⁸. 이러한 질환군의 특징을 가진 환자는 보다 더 급성 악화빈도가 흔하며 폐기능 저하 속도가 더 빠른 것으로 알려지고 있다¹⁹. 만성기관지염 임상상을 보이는 경우들에 대한 특이적인 치료약제에 대한 보고가 되어지고 있는데²⁰, 특히 Roflumilast는 만성기관지염을 가진 COPD 환자의 악화 예방효과와 함께 일부 FEV1 개선효과도 있는 것으로 보고되었다²¹. Mucolytics도 일부 급성악화를 낮추는 효과가 강하지는 않지만 일부 효과 있음이 보고되었다²².

NETT (National Emphysema Treatment Trial) study에서 보고된 폐상부에 주로 국한된 폐기종(upper zone dominant emphysema)을 가진 COPD 표현형 환자들에게는 폐용적축소절제술(lung volume reduction surgery, LVRS)이 좋은 치료 옵션이 되는 것으로 알려졌다²³. 이러한 표현형 환자 치료로 최근에는 endobronchial valves를 이용한 폐용적축소술도 시행 중이며²⁴, 다른 기저 유전적 위험인자도 가지고 있는 것으로 알려지고 있다²⁵.

이외에도 COPD 환자의 호흡부전증은 저산소증이나 고탄산혈증 형태로 각각 달리 나타날 수 있는데, 저산소증 COPD군에서는 long-term oxygen therapy (LTOT; oxygen for >15 h per day)^{26,27}를 고탄산혈증을 보이는 환자군에게는 비침습적양압환기기(noninvasive ventilation, NIV)를 적용할 수 있다²⁸.

호산구성 COPD는 천식과 중복(천식/COPD중복증후군)될 가능성이 있어서 논란이 있지만, COPD 환자의 객담이나 혈액내 호산구수가 증가한 경우(blood eosinophil counts >2%)에는 스테로이드에 대한 반응이 좋다는 최근 보고가 되어지고 있다^{29,30}. 천식/COPD 중복 증후군(asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)은 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 말한다^{31,32}. 즉 천식의 특징인 알레르기 감작, 기도과민성, 가역성 기류제한과 COPD의 특징인 흡연력, 지속적인 기류제한을 동시에 함께 갖는 증후군이다. 두 질환은 기도염증이라는 공통된 병태생리를 가지고 있지만³², 중복증후군 진단기준으로 나라와 연구자마다 조금씩 다르며 아직까지 일반적으로 통용되는 진단 기준 및 치료 기준은 정립되지 않은 실정이다³³. 폐기능검사를 기준으로 하면, 기관지확장제 투여 후 FEV1/FVC <70%인 비가역성 기류 제한을 보이면서 메타콜린 혹은 만니톨 등의 검사로 증명된 기도과민성을 보이는 경우다³⁴. 스페인 연구자들은 그 외에 임상양상을 추가하여 주 진단기준³¹으로 1) 기관지확장제 투여 후 FEV1 \geq 15%이면서 \geq 400 mL의 증가 2) 객담 내 호산구 증가 3) 40세 이전의 천식 진단을, 부 진단기준으로 1) 총 IgE의 증가 2) 아토피 과거력 3) 기관지확장제 투여 후 FEV1 \geq 12%이면서 \geq 200 mL의 증가가 2번 이상 나타남을 제시하였고, 이 중 주 진단기준이 2개 이상이거나 주 진단기준이 1개이면서 부 진단기준이 2개 이상 충족되면 ACOS로 진단할 것을 제시하였다. 기존의 연구에서 ACOS 환자들의 임상 양상은 각각의 질환에 비해 나쁜 편으로, 천식이나 COPD 환자에

비해 삶의질이 낮으며, 잦은 악화와 입원을 경험하였다³⁵. 또한 ACOS가 아닌 COPD 환자와 비교해도 훨씬 더 자주 응급실을 방문하였고, 자주 입원하였으며, 의료비 지출도 많았다³⁶. 일반적으로 ACOS 환자들에서 흡입스테로이드의 투여를 고려해야 하며, 천식환자의 치료와 비슷하게 증상조절, 폐기능 및 객담 호산구 유무에 따라 용량을 조절해야 하지만, ACOS 환자들을 대상으로 시행된 무작위 대조군 연구가 없어서 향후 이에 대한 연구가 필요하겠다.

Biomass와 같은 환경오염에 의한 COPD는 주로 개발도상국 여성에게 흔하며³⁷, 폐기종보다는 주로 기도 변형을 동반 하는 경우(airway predominant phenotypes)가 흔하다. 또한 기관지 과민성과 천식/COPD 중복증후군 형태를 나타내는 경우가 많다^{38,39}. 이는 이러한 환자군에게는 흡입용 스테로이드 치료제가 효과가 있을 것임을 시사하나 이에 대한 임상연구가 아직 거의 없는 실정이다.

전신 염증반응(systemic inflammation)을 가진 표현형⁴⁰은 ECLIPSE 연구에 의하면 약 16% 환자가 이에 해당되었으며, 사망률과 악화력이 높은 것으로 보고 되어지고 있다. 하지만 이러한 군에서 다른 치료를 적용해야 될지에 대해서는 연구된 바가 없다.

COPD 환자의 30~70%에서는 기도내 세균집락(bacterial colonization, 주로 $>1 \times 10^6$ cfu · mL⁻¹)을 가지고 있으며, 이러한 환자들은 가래 색깔, 악화빈도가 증가하며 호흡기 염증반응이 증가하므로 하나의 표현형으로 인식되고 있다^{41,42}. 이에 대해서는 moxifloxacin⁴³이나 macrolides를 이용한 급성악화 빈도 감소 등 치료 효과가 일부 보고되고 있다.

이외에도 다양한 표현형으로 기관지확장증⁴⁴, 과거력상 폐결핵 병력⁴⁵, 폐동맥 고혈압⁴⁶, 폐암, 심혈관계질환 등 동반질환에 따른 표현형 연구가 보고되어지고 있다. 그러나 이러한 환자에서도 동일한 기관지 확장제 등 동일한 COPD 약제를 사용해야 되는지, 또는 그 효과는 어떤지에 대해서는 추후 연구가 필요한 실정이다.

3. 요약

COPD는 다양한 임상적 표현형과 endotypes으로 이루어져 있다. 예후 및 치료 약제 선정 등과 밀접한 관련이 있는 대표적인 잦은 급성악화군(frequent exacerbators), 천식/COPD 중복 증후군(asthma-COPD overlap syndrome, ACOS), 만성기관지염 등이 있다. 임상적 표현형의 기초가 되는 병태생리학적 표현형인 endotypes으로는, persistent systemic inflammation 및 eosinophils 증가를 동반한 COPD가 있다. 최근 각각의 표현형에 대한 치료제 개발이 이루어지고 있다. 그러나 이외의 다양한 여러 표현형에 따른 치료나 다기관 연구가 부족한 실정으로 향후 이러한 각각의 표현형에 대한 치료 연구를 통해서 향후에는 각 표현형에 따른 맞춤치료 시대가 다가오리라 기대한다.

References

1. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604.
2. Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet* 2015;385:1789-98.
3. O'Neil SE, Lundbäck B, Lötvall J. Proteomics in asthma and COPD phenotypes and endotypes for biomarker discovery and improved understanding of disease entities. *J Proteomics* 2011;75:192-201.
4. Lin TY, Poon AH, Hamid Q. Asthma phenotypes and endotypes. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:18-23.
5. Blasi F, Chalmers JD, Aliberti S. COPD and bronchiectasis: phenotype, endotype or co-morbidity? *COPD* 2014;11:603-4.
6. Antoniu SA. Phenotype/endotype-driven therapy in COPD: potential economic implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013;13:421-3.
7. Kim YI, Schroeder J, Lynch D, Newell J, Make B, Friedlander A, et al. Gender differences of airway dimensions in anatomically matched sites on CT in smokers. *COPD* 2011;8:285-92.
8. Mohamed Hoessein FA, Schmidt M, Mets OM, Gietema HA, Lammers JW, Zanen P, et al. Discriminating dominant

- computed tomography phenotypes in smokers without or with mild COPD. *Respir Med* 2014;108:136-43.
9. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2013;11:181.
 10. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
 11. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
 12. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
 13. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14.
 14. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
 15. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
 16. Simoons S, Laekeman G, Decramer M. Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis—author response to letter to the editor. *Respir Med* 2014;108:1065.
 17. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-9.
 18. Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González-moro JM, de Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2013;107:724-31.
 19. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
 20. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:228-37.
 21. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
 22. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD001287.
 23. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
 24. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
 25. DeMeo DL, Hersh CP, Hoffman EA, Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, et al. Genetic determinants of emphysema distribution in the national emphysema treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:42-8.
 26. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
 27. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.
 28. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57:192-211.
 29. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J*

- Respir Crit Care Med 2012;186:48-55.
30. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Biring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:193-8.
 31. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:331-7.
 32. Bleeker ER. Similarities and differences in asthma and COPD. The Dutch hypothesis. *Chest* 2004;126(2 Suppl):93S-5S; discussion 159S-61S.
 33. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:197-219.
 34. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
 35. Kim MA, Noh CS, Chang YJ, Hong YK, Lee JS, Lee SW, et al. Asthma and COPD overlap syndrome is associated with increased risk of hospitalisation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:864-9.
 36. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014;11:163-70.
 37. Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011;66:232-9.
 38. González-García M, Torres-Duque CA, Bustos A, Jaramillo C, Maldonado D. Bronchial hyperresponsiveness in women with chronic obstructive pulmonary disease related to wood smoke. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:367-73.
 39. Golpe R, Sanjuán López P, Cano Jiménez E, Castro Añón O, Pérez de Llano LA. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. *Arch Bronconeumol* 2014;50:318-24.
 40. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7:e37483.
 41. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:991-8.
 42. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans J, Van't Veer NE, Ermens AA, Pelle AJ, et al. Influence of macrolide maintenance therapy and bacterial colonisation on exacerbation frequency and progression of COPD (COLUMBUS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2012;13:82.
 43. Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, de la Roza C, Hervás R, et al. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD. *Eur Respir J* 2009;34:1066-71.
 44. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:823-31.
 45. Ehrlich RI, Adams S, Baatjies R, Jeebhay MF. Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis: a review of South African studies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:886-91.
 46. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41:1292-301.